

PERCUTANEOUS DRUG

Patent Number: JP61078720
Publication date: 1986-04-22
Inventor(s): JIYAN KUROODO ARUNORU; JIYONII AGIAAJIYU
Applicant(s):: RHONE POULENC SANTE
Requested Patent: JP61078720
Application Number: JP19840197812 19840922
Priority Number(s): JP19840197812 19840922
IPC Classification: A61K9/70 ; A61K31/455 ; C07D213/82
EC Classification:
Equivalents: JP1900273C, JP6027068B

Abstract

Data supplied from the esp@cenet database - 12

SPECIFICATION

TITLE OF THE INVENTION: Percutaneous drug

CLAIMS:

1. A percutaneous drug incorporating Nicorandil which is dispersed in the form of crystal or dissolution in a water-insoluble, non-crosslinked, film-formable, homogeneous heat-reversible elastic polymer.

2. A drug as claimed in Claim 1, wherein the homogeneous heat-reversible polymer is a copolymer of polyurethane-poly(ethylene glycol)-poly(oxypropylene glycol), a polyester based on polyether or poly(tetramethylene glycol), a polyurethane based on polycaprolactone or polyadipate, a polyamide, a polyester, a polyether or a polyolefin.

3. A drug as claimed in Claims 1 to 2, which further incorporates a nonionic emulsifier.

4. A drug as claimed in Claim 3, wherein the nonionic emulsifier is a polycondensation product of ethylene oxide and a fatty acid or aliphatic alcohol, a sorbitan ester, a triglyceride having free hydroxyl group, a poly(propylene glycol) monoglyceride or a poly(glycerol) ester.

5. A drug as claimed in Claim 3, wherein the nonionic emulsifier is poly(glycerol) palmitostearate, poly(glycerol) isostearate, sucrose monopalmitate, poly(oxymethylene)oleyl glyceride, diethylene glycol monoethyl ether or a polycondensation product of ethylene oxide and a glyceride having 8 to 10 carbon atoms.

6. A drug as claimed in any one of Claims 1 to 5, which further incorporates a copolymer having hydrophobic sequences

which moves to the surface and forms a uniform film to auxiliarily control the release of the active component.

7. A drug as claimed in Claim 6, wherein the hydrophobic copolymer is a copolymer of polydimethylsiloxane-poly(oxyethylene glycol).

8. A drug as claimed in any one of Claims 1 to 7, which incorporates 10 to 20% by weight of nicorandil and 10 to 20% by weight of the nonionic emulsifier based on the elastic matrix to be used.

9. A drug as claimed in any one of Claims 1 to 7, which incorporates 5 to 20% by weight of nicorandil, 5 to 30% by weight of the nonionic emulsifier and 1 to 30% by weight of the hydrophobic copolymer based on the polymer matrix to be used.

10. A drug as claimed in any one of Claims 1 to 9, which is coated by an adhesive.

11. A method for producing a percutaneous drug as claimed in any one of Claims 1 to 10, which comprises adding into the elastic copolymer a mixture with a limited ratio of nicorandil and the nonionic emulsifier if appropriate in an organic solvent, pouring the obtained mixture on a supporting body if appropriate after partial evaporation of the solvent, drying the obtained film to remove all the solvent and if appropriate coating the drug with an adhesive.

12. A method as claimed in Claim 11, which comprises adding an emulsifier with a limited ratio of nicorandil and the nonionic emulsifier into a mixture of the elastic copolymer and the hydrophobic copolymer, if appropriate, present in an organic solvent.

13. A percutaneous drug as claimed in any one of Claims 1 to 10, which is packed in a unit dosage.

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-78720

⑬ Int. Cl. ⁴ A 61 K 9/70 // A 61 K 31/455 C 07 D 213/82	識別記号	府内整理番号	⑭ 公開 昭和61年(1986)4月22日
		6742-4C	
		7138-4C	審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑮ 発明の名称 経皮薬剤

⑯ 特願 昭59-197812
 ⑰ 出願 昭59(1984)9月22日

⑱ 発明者 ジャン-クロード・ア フランス国92140クラマール・リュピエールルーブリエ
 ルノル 13
 ⑲ 発明者 ジョニイ・アギアージ フランス国79005リヨン・リュデュフォルサンイレヌ 72
 ュ
 ⑳ 出願人 ローンープーラン・サ フランス国エフ-92400クルブボワ・アベニューダルザス
 ント 18・" レミルワール" (番地なし)
 ㉑ 代理人弁理士 小田島 平吉

明細書

1. [発明の名称]

経皮薬剤

2. [特許請求の範囲]

1. ニコランジルを結晶形態で又は溶解された形態で、水に不溶である架橋されてない、フィルム形成性の均一な熱可逆性弹性重合体中に、分散させて含んでなる経皮薬剤。

2. 均一な熱可逆性重合体がポリウレタン-ポリエレンクリコール-ポリオキシプロピレンクリコール共重合体、ポリエーテル又はポリテトラメチレンクリコールのポリエステル、ポリカプロラクトン又はポリアジペートに基づくポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリエーテル或いはポリオレフィンである特許請求の範囲第1項記載の薬剤。

3. 非イオン性乳化剤をさらに含有する特許請

求の範囲第1又は2項記載の薬剤。

4. 非イオン性乳化剤がエチレンオキシドと脂肪又は脂肪族アルコールとの重結合物、ソルビタンエステル、遊離のヒドロキシル基を有するトリグリセリド、ポリプロピレンクリコールモノグリセリド、或いはポリグリセロールエステルである特許請求の範囲第3項記載の薬剤。

5. 非イオン性乳化剤がポリグリセロールバルミトステアレート、ポリグリセロールイソステアレート、スクロースモノパルミテート、ポリオキシメチレンオレイルトリセリド、ジエチレンクリコールモノエチルエーテル、又はエチレンオキシドとC₈~C₁₀トリセリドの重結合物である特許請求の範囲第3項記載の薬剤。

6. 表面に移動して、活性成分の放出を補助的に調節せしめる均一な膜を形成する疎水性シーケンスを含む共重合体をさらに含有する特許請求の

範囲第1～5項のいずれかに記載の薬剤。

7. 水性共重合体がポリジメチルシロキサン
ポリオキシエチレンクリコール共重合体である特
許請求の範囲第6項記載の薬剤。

8. 用いる弾性体マトリックスに基づいて10
～20重量%のニコランジル及び10～20重量
%の非イオン性乳化剤を含有する特許請求の範囲
第1～7項のいずれかに記載の薬剤。

9. 用いる重合体マトリックスに基づいて5～
20重量%のニコランジル、5～30重量%の非
イオン性乳化剤及び1～30重量%の水性共重
合体を含有する特許請求の範囲第1～7項のい
ずれかに記載の薬剤。

10. 接着剤によつて被覆された特許請求の範
囲第1～9項のいずれかに記載の薬剤。

11. 弹性共重合体に、適當ならば有機溶媒中
で、エコランジルと非イオン性乳化剤の限定され

た割合の混合物を添加し、得られた混合物を適當
ならば溶媒の部分的な蒸発後に支持体上に注ぎ、
得られたフィルムを乾燥してすべての溶媒を除去
し、そして適當ならば薬剤を接着剤で被覆する、
ことを含んでなる特許請求の範囲第1～10項の
いずれかに記載の経皮薬剤を製造する方法。

12. ニコランジル及び非イオン性乳化剤の、
限定された割合の乳化剤を、適當ならば有機溶媒
中の、弾性共重合体及び水性共重合体の混合物
に添加する、ことを含んでなる特許請求の範囲第
11項記載の方法。

13. 単位投棄形で包装された特許請求の範囲
第1～10項のいずれかに記載の経皮薬剤。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は経皮薬剤(*transdermal medicaments*)に関するもので特にニコランジル(*nicorandil*)
即ちN-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミ

ドナイトレートエステルを含有する薬剤に関するものである。

ニコランジルは著るしい抗アンгиナ性を有し、
従つて心臓欠陥、心筋梗塞又は肺水腫(*pulmonary oedema*)の処置に用いることができる。

比較的低投棄量において活性のあるニコランジルは、最大の効果を得るために有機体中へ漸次放出されることを必要とする。一般に、これらの薬剤は経口的又は舌下的に投与することのできる錠剤形で使用されている。この形態で用いる場合、薬剤は、あるものの場合には1時間以下という比較的短い作用期間しか有さない。通常的な処置は正確に決められた間隔で薬剤をとることを必要とするが、均一な作用を得ることはできない。ここに、数時間、更には数日間に亘するある限られた期間に亘つて出来る限り一定の効果を与えるためには、活性成分を連続的に且つ調節して有機体へ放出することを可能にする通常のガレヌス形態を

有することが特に重要である。

投棄量が容易に監視でき且つ活性成分を均一な
具合に有機体中へ放出する経皮的吸収で機能する
組成物を用いることは公知である。そのようなガ
レヌス形態は活性成分の投与を容易にする。それは
胃腸管を通過することなしに全身の循環系へ直
接入ることができる、第1の通過効果(*first-pass effect*)を回避しうる。

これに関する種々の系は、例えば米国特許第3,
797,494号及び第4,330,243号、ヨーロ
ッパ特許第1,360,6号及び仏国特許第2,497,
457号に記述されているが、それらは使用に際しての技術的難点を含むか、或いは皮膚が調節膜
として機能するので患者の敏感性に依存する結果
を与える。

今回、可変しうる親水性で活性成分の放出の動
力学を調節する均一な膜により、上述の被孔性膜

特開昭61- 78720 (3)

が有利に代替できるということが発見された。これは本発明の目的である。

本発明の新規な経皮形態は、成分の性質により、そして微孔性膜を用いない方法で活性成分の放出の動力学を調節する可能性により公知の系と異なる。

新規な経皮楽剤においては、活性成分を結晶形及び／又は好ましくは溶解形で、必要ならば非イオン性乳化剤を含む均一な弹性マトリックス中に分散せしめる。混合物の親水性特性を変えることによつて、活性成分の放出速度を規定し且つ調節することが可能である。

シーケンスの1つ或いはグラフト鎖の1つがマトリックスと不適応性であり且つ低表面エネルギー(130 erg/cm 以下又はそれに同等)を有するランダム又はグラフト共重合体を混合物に添加することも更に可能である。これらのシーケンス又

クリコール(POPG)共重合体はこの目的に極めて適当である。ポリエーテル又はポリエステル、例えばポリテトラメチレンクリコール、ポリカブロラクタム又はポリアジペートに基づくポリウレタン、例えばPolyethane, Estane又はQuinaの商品名で市販されている生成物を用いることも有利である。他の熱可逆性の弹性体、例えばポリアミド、ポリエスチル、ポリエーテル又はポリオレフィンも使用できる。

一般に、重合体の親水性(又は疏水性)特性は、次の方法に従い、有湿度気中での膨潤の程度によつて決定できる：最初に秤量した試料を少くとも一晩、約 20°C の温度で饱和水蒸気の雰囲気中に置く。膨潤した試料の重量から水和の程度を計算する。これは重合体の親水性に直接関係する。例えばポリウレタン-POEG-POPG共重合体の場合、その親水性特性はPOEG-POPG

はグラフト鎖は表面における共重合体の濃度を高め、そして放出を補助的に調節し得、且つ放出の0次動力学の達成に好都合である均一な膜を形成せしめる。これらの化合物は例えばポリジメチルシリカサンに基づくランダム又はグラフト共重合体である。

本発明の経皮楽剤を提供するために、水に不溶であるが水と混和してもよい且つ親水性特性を変えることのできる熱可逆性で架橋されてないフィルムを形成する重合体を用いることは特に有利である。これらの重合体から得られるフィルムは、水(液体又は水蒸気形)の存在下に膨潤し、膨潤の程度はマトリックス、添加剤及び活性成分の親水性-疏水性バランスによつて調節することができる。

更に特に、ポリウレタン-ポリオキシエチレンクリコール(POEG)-ポリオキシプロピレン

の比の関数である。この場合、共重合体は、POEG-POPG比が1より大きい時に親水性であり、POEG-POPG比が1より小さい時に疏水性である。この親水性又は疏水性特性が多かれ少なかれ上述の比の正確な値に依存することは明らかである。

活性成分の重合体マトリックス中への分散は、重合体マトリックスと及び活性成分と適合する非イオン性乳化剤を用いて行なわれる。これらの乳化剤は一般に化粧品において及び製薬において、クリーム、ミルク又は軟こうに対する成分として或いはゲル化剤又は分散剤として或いは坐薬に対する賦形剤として使用されるものである。クリコール重合体又はクリセロール重合体に基づくこれらの非イオン性乳化剤は、一般にエチレンオキサイドの、脂肪酸又は脂肪族アルコール、ソルビタンエステル、遊離のヒドロキシル基をもつトリグ

リセリド、ポリエチレングリコールモノグリセリド又はポリグリセロールエステルとの重結合物である。使用しうるこの種の非イオン性乳化剤は、特に例えばGattefosse社により製造され且つ市販されている製品、例えばステアリンPlurol（ポリグリセロールパルミトステアレート）、イソステアリンPlurol（ポリグリセロールイソステアレート）、Succinostar WE15（スクロースモノパルミテート）、Labrafil CS 2735又は1944CS（ポリオキシエチレンオレイルグリセリド）、Transculol（ジエチレングリコールモノエチルエーテル）又はLabrasol（ポリオキシエチレンC₁～C₁₀グリセリド）を含む。これらの非イオン性乳化剤は経皮投与に対する賦形剤としても使用できる。

これらの非イオン性乳化剤はその親水性／親油性バランス（H/H）において及びその融点において本質的に異なる。

活性成分の放出の動力学は、S. Borodkin 及びB. P. Tucker, J. Pharm. Sci., 64(6) 1289～94 (1975) の方法に従い、液体中に浸された支持体に付着してあるフィルムからある容量の液体中に蓄積する放出化合物の量を時間の関数として測定することによって決定することができる。活性成分は、用いる重合体及び添加剤の性質に本質的に依存するが、更に他の操作、例えばそれが結晶ならば活性成分の溶解速度或いはマトリクスの膨潤、の関数としてでもあるような速度でマトリクス中を拡散する。

Fickの法則によると、蓄積する放出成分の時間の関数としての量は次のように表現することができる：

$$Q = \sqrt{D(2A - C_0)C_p \cdot t} = k\tau \sqrt{t}$$

この式において、

Q は単位表面積当たりに蓄積する分離した生成物の量（ mg/cm^2 ）を表わし；

A は単位容積当たりの、重合体マトリクス中の生成物量（ mg/cc ）を表わし；

C_0 及び C_p は生成物の、液体及びマトリクス中への溶解度を表わし；そして

D は生成物のマトリクス中ににおける拡散係数を表わす。

この関数は直線で表わされ、その勾配（ $k\tau$ ）は活性成分の初期放出速度に比例する。

種々の変数の、 $k\tau$ の値に及ぼす影響を検討することにより、所望の効果に適した経皮薬剤の組成を決定することができる。

活性成分の放出の動力学を改良するために、表面に移動して均一な膜を形成する親水性化合物を

ポリウレタン-P0EG-P0PGマトリクスに添加することは特に有利である。ポリジメチルシロキサン-ポリオキシエチレングリコール共重合体を用いることは特に有利である。この場合、ポリジメチルシロキサンのブロックは親水性であり且つ表面に移動して均一な膜を形成し、一方ポリオキシエチレングリコールのブロックはマトリクスとの適合性を提供する。

本発明によれば、新規な経皮薬剤は、活性成分及び非イオン性乳化剤を限定された量で、弹性共重合体及び有機溶媒例えばジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン、ジオキサン又はメチルイソブチルケトンの混合物に添加することによって得ることができる。次いでこの混合物を減圧下での蒸発による溶媒のいくらかの除去に既に公知の技術に従つて適当な支持体例えばガラス板は接着性の削除された支持体例えばシリコーン塗布紙の上

特開昭61- 78720(5)

に注ぐ。得られたフィルムを減圧下に乾燥し、特に高沸点の溶媒を用いる場合すべての溶媒を除去する。

共重合体及び有機溶媒の混合物は、弹性共重合体及び関連する場合には疎水性共重合体を、一般にコロジオンの形の均一な混合物が得られるよう^に50℃以上^での温度で、ジメチルホルムアミドの如き有機溶媒中において攪拌することによつて製造される。一般に得られる混合物は共重合体又は共重合体混合物を5~30重量%を含有する。

活性成分及び非イオン性乳化剤の混合物は、非イオン性乳化剤を添加した適当な有機溶媒例えばアルコール又はエチルエーテル中の活性成分の溶液から製造される。活性成分及び非イオン性の、所望の割合での混合物は、必要ならば減圧下に溶媒を蒸発させることによつて得られる。

例えば、用いる重合体に基づいてニコランジル

触しない表面^上が、活性成分の放出に不透過程であり、更に皮膚上での機能(device)を維持するのに役立ちらる材料で被覆されていてよい。

次の実施例は本発明を例示する。

実施例 1

ラブラゾル(Labrasol)(500mg)及びニコランジル(500mg)を、メチルエチルケトン(82%)及びEstane 5702(17%)からなるコロジオン(83g)に溶解した。

均一にした後、透明で無色のコロジオンが得られた。この組成は次の通りであつた：

メチルエチルケトン	73.1%
Estane 5702 重合体	16.1%
ニコランジル	5.4%
Labrasol(親水性乳化剤)	5.4%

このコロジオンをフィルムの形でシリコーン塗布紙上にキャストした。この初期の厚さは0.8mm

6~20重量%、非イオン性乳化剤5~30重量%及び適当ならば疎水性添加剤1~30重量%を含有するポリウレタンに基づくフィルムを製造することが有利である。

本発明による経皮薬剤の使用に対して、このように製造されるフィルムは皮膚とできる限り完全に接触せしめることが必要である。この目的のために、均一な膜の性質を有していてよい接着剤、例えばシリコーン接着剤を、適当な触媒の存在下に架橋させることによつてフィルムの表面に適用することができる。

他の接着剤^く例えば米国特許第3,797,494号に記述されているものも使用できる。適当ならば接着剤は活性成分を含んでいてよい。また接着剤は織布により又は転写により適用することができる。

更に活性成分を含有するフィルムは、皮膚と接

であつた。メチルエチルケトンを65℃で3時間、減圧(100mmHg: 13kPa)下に蒸発させた。

この結果ニコランジル20%を含有する乾燥した均一で透明なフィルムを得、これから直径4.5mmの円板を切り取つた。

放出の動力学を水性媒体中で決定し、放出されたニコランジルを紫外分光法により261nmで評価した。フィルム中に元々存在するニコランジルの75%が7時間後に放出された。

実施例 2

Labrasolの代りにLabrafid 1944 C5を用いる以外実施例1の方法に従つた。

次の如き組成の均一で透明なコロジオンが得られた：

メチルエチルケトン	73.1%
Estane 5702 重合体	16.1%

ニコランジル 5.4 %
Laprasil 1944CS (脂油性乳 5.4 %
化剤)

このコロジオンから実施例1に記述した条件下
にフィルムを製造した。放出の動力学を水性媒体
中で決定した。フィルム中に元々存在するニコラ
ンジルの 50% が 94 時間後に放出された。

特許出願人 ローン・ブーラン・サント
代理人 弁理士 小田島平吉 